

TIAZOLILALCHILAMINE: SINTESI DI CONGENERI DELLE IMIDAZOLILETILAMINE E LORO ATTIVITÀ NELLA SECREZIONE GASTRICA

T. VITALI - M. IMPICCIATORE - P.V. PLAZZI - F. BORDI - G. MORINI

ISTITUTO DI CHIMICA FARMACEUTICA E TOSSICOLOGICA

SEZIONI SINTESI FARMACEUTICA E FARMACOBIOLOGICA - UNIVERSITÀ DI PARMA

RIASSUNTO. — *La nota, proseguendo lo studio degli H_2 -agonisti, riferisce sulla preparazione e sulle proprietà di un gruppo rappresentativo di derivati 2-aminotiazoliletilaminici, nei quali è ricorrente il concatenamento delle S-aminoalchilisotiuree eccito-secretorie.*

I composti in esame, ottenuti da metodi noti o dal cloruro di 2-(2-amino-5-tiazolil)etile e saggiati per le loro caratteristiche istaminergiche su diversi substrati, hanno risposto all'indagine biologica prospettando un andamento qualitativamente complesso delle loro attività. In questo, tuttavia: a) le risposte contratturanti, talvolta presenti in misura elevata, non sono apparse derivare da azioni dirette H_1 -specifiche; b) analogamente, gli effetti, osservati con i termini notevolmente attivi nella stimolazione della secrezione gastrica in vitro od in vivo, nel rilassamento della muscolatura liscia colecistica, sugli atri di cavia e/o sulla pressione arteriosa, non sono stati antagonizzati competitivamente dalla cimetidina; c) nessuna delle sostanze saggiate è apparsa dotata di proprietà H_2 -antagoniste, per contro antagonismo competitivo, di tipo H_1 , è stato osservato con una di esse.

L'esame dei rapporti struttura-attività porta ad escludere la possibilità che l' NH_2 iuxta-nucleare delle 2-aminotiazoliletilamine studiate interagisca, in qualche modo, con il recettore H_2 ; il farmaco 2-aminotiazolico, nella fattispecie, non è equivalente a quello 2-aminoimidazolico o a quello isotiureico.

Conseguentemente, sono avvalorate le ipotesi che la flessibilità della molecola sia un requisito fondamentale per le caratteristiche H_2 -stimolanti della S-(3-dimetilaminopropil)isotiurea e che il differente comportamento della 2-aminoistamina, rispetto alla 2-metilistamina, sia dovuto all'esistenza, nel recettore H_2 , di un'area idrofila, capace di accogliere l' NH_2 iuxta-nucleare.

SUMMARY. — *As a part of a study on H_2 -agonists, the preparations and properties are reported for a representative group of 2-aminothiazolethylamine derivatives which contain the gastric secretion stimulating S-aminoalkylisothiurea moiety.*

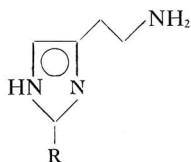
The test compounds were obtained by known methods or from 2-(2-amino-5-thiazolyl)ethyl chloride and were tested for their possible histamine-like activities on different biological substrates.

From the biological results it appears that the behaviour of the substances is rather complex, but the following general observations can be pointed out: a) the contracturant properties, sometimes quite marked, do not derive from direct H_1 -specific activities; b) the effects, particularly evident in stimulating in vitro or in vivo gastric secretion, in relaxing gall-bladder smooth muscle, on auriculæ and/or on blood pressure, are not competitively antagonized by cimetidine; c) none of the tested compounds proved to be an antagonist of histamine H_2 -receptors, while one of them is found to inhibit competitively the H_1 -receptors.

On the basis of structure-activity relationships it can be excluded that the iuxta-nuclear NH_2 group of 2-aminothiazolethylamines reacts, in some way, with the H_2 -receptors, since, in this case, the 2-aminothiazole group is not a pharmacophore like the 2-aminoimidazole or isothiurea group.

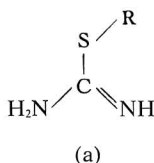
Consequently the hypotheses, that the flexibility of the molecule is a fundamental requirement for the H_2 -stimulating properties of S-(3-dimethylaminopropyl)isothiurea and that the different activities of 2-aminohistamine, in comparison with those of 2-methylhistamine, are due to the existence of a hydrophilic area suitable for the allocation of the iuxta-nuclear NH_2 group in the H_2 -receptor, are strengthened.

In una Nota precedente (1), riportando le caratteristiche della 2-(2-amino-4-imidazolil)etilamina [(2-aminoistamina; (I)], si è fatto osservare che, in essa, le proprietà H_2 -stimolanti sono nettamente prevalenti su quelle H_1 , a differenza di quanto accade per la 2-(2-metil-4-imidazolil)etilamina [(2-metilistamina; (II)], dove le attività hanno un andamento opposto (2), e per la S-(3-dimetilaminopropyl)isotiurea [(dimaprit; (III)], che è un puro H_2 -agonista (3). In tale occasione si è anche prospettata



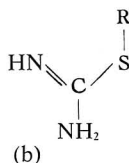
(I) $R = -NH_2$

(II) $R = -Me$



(a)

(III) $R = -(CH_2)_3-NMe_2$

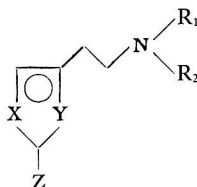


(b)

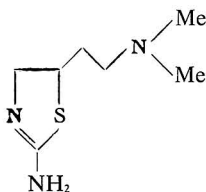
l'ipotesi che il gruppo NH_2 iuxta-nucleare della 2-aminoistamina possa partecipare, assieme con gli atomi d'azoto dell'eterociclo, all'attivazione amidinica del recettore H_2 , senza peraltro rimuovere completamente dall'azoto in *pros*, il carattere piridinico, ritenuto essenziale per l'interazione con il recettore H_1 . Da qui il differente comportamento H_1 -stimolante di (I) e di (III) e, per contro, la loro azione molto simile sul recettore H_2 ;

da qui anche l'opportunità di studiare l'andamento delle stesse caratteristiche in altre strutture correlate, derivabili da modificazioni del sistema guanidinico presente in (I).

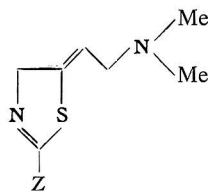
In tale contesto riferiamo ora, a continuazione anche di precedenti osservazioni (4), i risultati ottenuti da un gruppo rappresentativo di derivati aminotiazolici (IV - XI) ed aminotiazolinici (XII - XV), per i quali è del tutto evidente il riferimento formale al concatenamento isotioureico del dimaprit (III).



- (IV) X = N, Y = S, Z = NH₂, R₁ = R₂ = H;
 (V) X = N, Y = S, Z = NH₂, R₁ = Me, R₂ = H;
 (VI) X = N, Y = S, Z = NH₂, R₁ = R₂ = Me;
 (VII) X = N, Y = S, Z = NHMe, R₁ = R₂ = Me;
 (VIII) X = N, Y = S, Z = NMe₂, R₁ = R₂ = Me;
 (IX) X = N, Y = S, Z = H, R₁ = R₂ = Me;
 (X) X = S, Y = N, Z = NH₂, R₁ = R₂ = Me;
 (XI) X = S, Y = N, Z = H, R₁ = R₂ = Me.

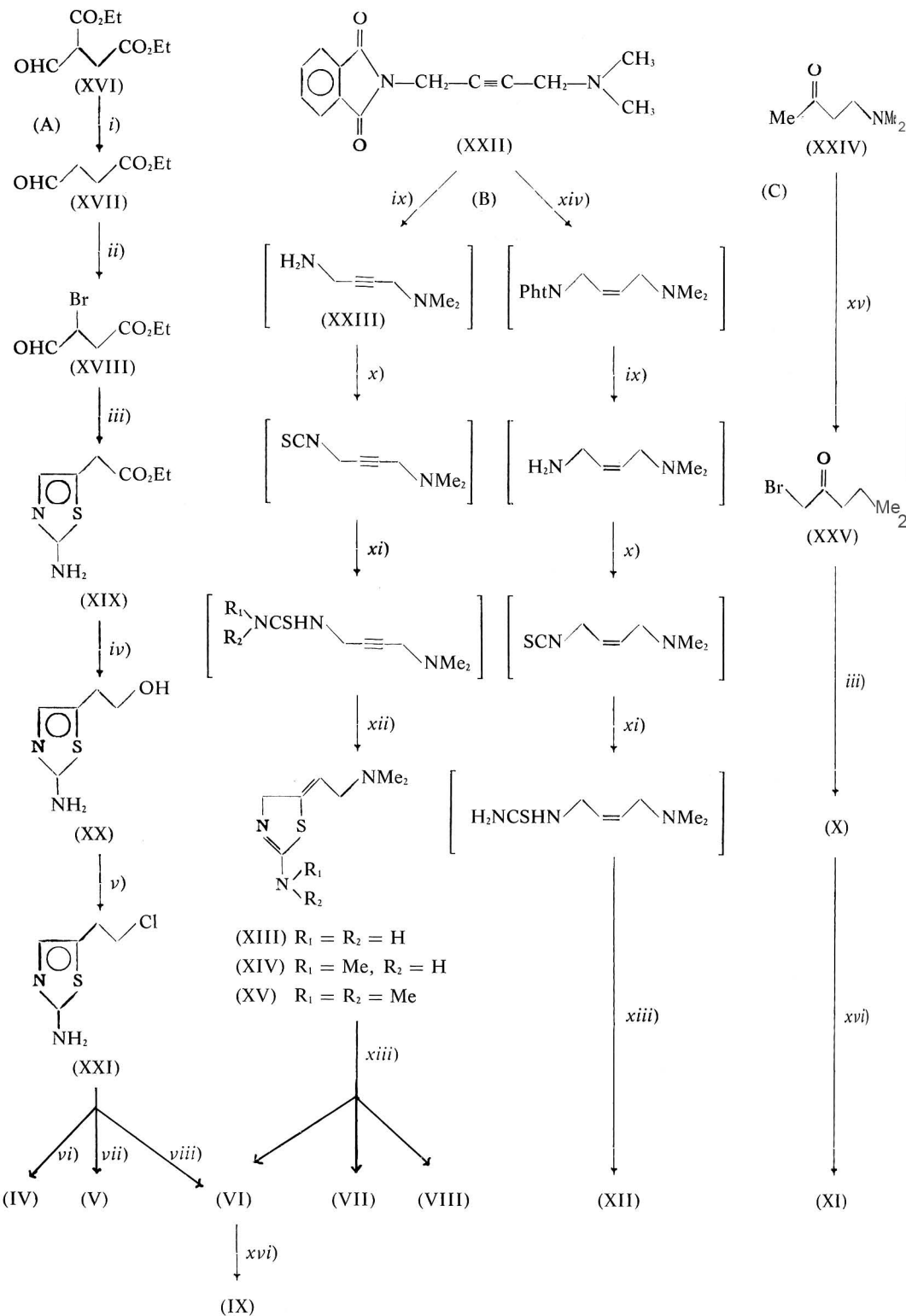


(XII)



- (XIII) Z = NH₂
 (XIV) Z = NHMe
 (XV) Z = NMe₂

Le sostanze (IV - XV), qui prese in esame ed in parte già descritte dalla letteratura chimica, sono state sintetizzate come è illustrato dallo Schema 1. Più dettagliatamente, riferendosi a quest'ultimo: le 2-(2-amino-5-tiazolil)etilamine (IV - VI) sono state ottenute dal formilsuccinato etilico (XVI), attraverso la via (A) che prevede la preparazione intermedia del cloruro di 2-(2-amino-5-tiazolil)etile (XXI), isolabile come cloridrato, e quindi delle amine diversamente sostituite sull'azoto della catena laterale.



Reattivi: i) $\text{H}_2\text{O} + \text{AcONa}$ (riscald.); ii) Br_2 ; iii) $\text{CS}(\text{NH}_2)_2$; iv) LiAlH_4 ; v) SOCl_2 ; vi) NH_3 ; vii) MeNH_2 ; viii) Me_2NH ; ix) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{EtOH}$; x) $\text{CS}_2 + \text{DCC}$; xi) $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$; xii) HCl ; xiii) HBr ; xiv) $\text{H}_2/\text{Lindlar cat.}$; xv) $\text{Br}_2 + \text{HBr} + \text{AcOH}$; xvi) $\text{NaNO}_2 + \text{H}_3\text{PO}_4 + \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$.

Le basi 5-tiazoliche, metilate sull'azoto *iuxta*-nucleare (VII - VIII), sono state sintetizzate dalle corrispondenti tiazolinilidenamine (XIV - XV), con il metodo (B), originariamente proposto da Ferrand e Coll. (5); allo stesso modo, da (XIII), è stato anche preparato, per controllo, il dicloridrato di (VI). Ancora: dalla *N*-(4-dimetilamino-2-butilil)ftalimide (XXII), già utilizzata come composto di partenza per le sostanze precedenti e sempre secondo i predetti AA., è stata ottenuta la *N,N*-dimetil-2-(2-amino-2-tiazolin-5-il)etilamina (XII). Infine, attraverso il procedimento (C) descritto da Land e Coll. (6), dal metil 2-dimetilaminoetil chetone (XXIV) è stata sintetizzata la *N,N*-dimetil-2-(2-amino-4-tiazolil)etilamina (X). Da quest'ultima, per diazoreazione, si è preparato (XI) e analogamente, da (VI), il composto (IX) necessario per i vari confronti.

Le basi tiazoliche, oggetto della nota, opportunamente salificate sono state analizzate per le loro eventuali attività H_2 , *in vitro* (sul fondo dello stomaco isolato di cavia) ed *in vivo* (secrezione acida gastrica del gatto). Congiuntamente, oltre alle caratteristiche H_1 *in vitro* (ileo di cavia), delle stesse sostanze sono state saggiate le azioni sulla colecisti, sul cuore e, stante quanto osservato da vari AA. (5, 7), l'azione sulla pressione arteriosa del ratto.

Parte sperimentale

A) CHIMICA

I punti di fusione riportati non sono corretti e sono stati determinati con apparecchio di Büchi (Tottoli). Ove indicato le sostanze sono state analizzate per gli elementi precisati con i simboli; i valori trovati sono risultati compresi nell'intervallo di $\pm 0,3$ dai valori teorici.

Gli spettri di massa sono stati registrati con apparecchio Finnigam, mod. 1040; le restanti determinazioni sono state eseguite nelle condizioni descritte in una Nota precedente (8).

Per gli opportuni confronti, oltre alla cimetidina ottenuta da prodotti commerciali per adeguata purificazione (9), sono stati impiegati i dicloridrati d'istamina, C. Erba (Milano), di 2-aminoistamina (I), sintetizzata dal 2,4-diaminobutanone (1), e il dicloridrato di *S*-(3-dimetilaminopropil)isotiourea (III), preparato dal cloruro di 3-dimetilaminopropile (10).

Il formilsuccinato dietilico (11), la *N*-(2-propinil)ftalimide (12) ed il metil dimetilamino chetone (13), occorrenti (confr.: Schema 1), sono stati ottenuti come precisato dalla bibliografia.

Tiazoliletetilamine (IV - XI)

2-(2-Amino-5-tiazolil)etilamina [(IV); confr.: Schema 1, (A)] - Moli 0,05 del cloridrato di 2-amino-5-(2-cloroetil)tiazolo (XXI) e 80 ml di NH_3 aq. (32%) sono fatti reagire a 100° per un'ora, in tubo chiuso. Dopo raffreddamento si aggiungono 30 ml di Na_2CO_3 (10%); si allontana il solvente per distillazione a pressione ridotta; si essicca il residuo su P_2O_5 e lo si esaurisce con EtOH an. L'olio, ottenuto dopo completa distillazione del solvente dagli estratti alcolici riuniti, è ripreso con HCl; la soluzione risultante è concentrata a

secchezza e il sale grezzo dell'amina, che rimane come solido bianco, purificato per cristallizzazione da EtOH.

Dicloridrato: resa 70% del teorico; cristalli bianchi da EtOH; p.f. 252° (dec.); anal. ($C_5H_{11}Cl_2N_3S$) C, H e N; spettro di massa: 143 (9, M^+), 114 (100), 113 (30), 97 (4), 86 (28), 81 (7), 71 (12), 60 (15), 55 (22) e 45 (15) m/e.

N-Metil-2-(2-amino-5-tiazolil)etilamina (V) - La base è sintetizzata in modo analogo a (IV), per reazione di (XXI) con $MeNH_2$ (0,40 moli; 80 ml H_2O).

Dicloridrato: resa 80%; cristalli bianchi da EtOH, fondenti a 198° (dec.); anal. ($C_6H_{13}Cl_2N_3S$) C, H e N; spettro di massa: 157 (4, M^+), 114 (100), 113 (16), 97 (2), 86 (14), 81 (7), 71 (7), 60 (9), 55 (15) e 45 (17) m/e.

N,N-Dimetil-2-(2-amino-5-tiazolil)etilamina (VI) - La sostanza è preparata secondo il metodo descritto per (IV), dalla reazione di (XXI) con Me_2NH (0,40 moli; 80 ml H_2O).

Dicloridrato: resa 70%; cristalli bianchi da EtOH; p.f. 245° con decomposizione [lett. (5b): 215°].

	trov. %	: C 34,67; H 6,10; N 17,27
per $C_7H_{15}Cl_2N_3S$	calc.	: 34,43; 6,19; 17,21

Lo stesso composto è ottenuto dal dicloridrato di *N,N*-dimetil-2-(2-amino-2-tiazolin-5-iliden)etilamina [(XIII); 10,0 g], operando in modo analogo a (VII); resa 40% del teorico.

N,N-Dimetil-2-(2-metilamino-5-tiazolil)etilamina [(VII); confr. Schema 1, (B)] - 10,0 g della base (XIV) e 142 ml di HBr (48%) sono bolliti a ricadere per 3 h. Si concentra a secchezza; si dissolve il residuo bruno nel minor volume possibile di H_2O ; si alcalinizza con NaOH (40%) e si estrae la base oleosa con CH_2Cl_2 . Le fasi organiche riunite, lavate con soluzione satura di NaCl (50 ml; 3 volte) ed essiccate su Na_2SO_4 , per distillazione del solvente lasciano un residuo che è ripreso con HCl dil. Dalla soluzione cloridrica concentrata a secchezza si ottiene, come solido bianco, il dicloridrato dell'amina, che è purificato per cristallizzazione da EtOH.

Dicloridrato: resa 35% del teorico; cristalli bianchi da EtOH; p.f. 260-61°, con decomposizione [lett. (5a): 240°]; anal. ($C_8H_{17}Cl_2N_3S$) C, H e N.

N,N-Dimetil-2-(2-dimetilamino-5-tiazolil)etilamina (VIII) - La base è preparata in modo analogo alla precedente (VII), partendo da (XV).

Dicloridrato: resa 45%; cristalli bianchi da EtOH, fondenti a 247-48° (dec.); anal. ($C_9H_{19}Cl_2N_3S$) C, H e N.

N,N-Dimetil-2-(5-tiazolil)etilamina (IX) - Moli 0,01 del dicloridrato di (VI), in 40 ml di H_3PO_4 (84%), sono addizionate, a -5° e sotto vivace agitazione, con 15 ml di HNO_3 (66%) e quindi diazotate con 0,7 g di $NaNO_2$ (5,0 ml H_2O). La soluzione del sale di diazonio è lentamente sgocciolata in una sospensione acquosa di $Ca(H_2PO_4)_2$ (16 g; 30 ml H_2O), mantenuta a 0° e sotto vivace agitazione. Si lascia reagire per 15-16 h, fino a cessazione dello sviluppo di N_2 ; si alcalinizza a 0° con NH_3 aq. conc. e si estrae con Et_2O . Gli estratti eteri sono riuniti, essiccati su Na_2SO_4 ed evaporati a

secchezza. La base oleosa residua è trasformata in dibromidrato e questo purificato per cristallizzazione da EtOH an.

Dibromidrato: resa 55% del teorico; cristalli bianchi da EtOH an.; p.f. 201-202°; anal. ($C_7H_{14}Br_2N_2S$) C, H e N.

N,N-Dimetil-2-(2-amino-4-tiazolil)etilamina [(X); confr. Schema 1, (C)] - Moli 0,16 del bromidrato di 1-bromo-4-dimetilamino-2-butanone (XXV) sono addizionate sotto vivace agitazione, alla soluzione acquosa di tiourea (0,16 moli; 200 ml H_2O). Si lascia reagire a temperatura ambiente per 12 h; si alcalinizza con NaOH (20%) e si purifica la base, separata per filtrazione, mediante cristallizzazione da (*i*.Pr) $_2O$.

Resa 81% del teorico; cristalli incolori, fondenti a 128-29° (6).

N,N-Dimetil-2-(4-tiazolil)etilamina (XI) - La base è preparata in modo analogo a (IX), per diazoreazione di (X).

Dibromidrato: resa 60%; cristalli bianchi da EtOH an.; p.f. 238-39° [lett. (14): 235-37°]; anal. ($C_7H_{14}Br_2N_2S$) C, H e N.

Tiazolinetilamine (XII - XV)

N,N-Dimetil-2-(2-amino-2-tiazolin-5-il)etilamina [(XII); confr. Schema 1, (B)] - 30,0 g di *N*-(4-dimetilamino-2-butenil)ftalimide (XXII) in 500 ml di AcOEt, addizionati con 2,0 g di catalizzatore di Lindlar (15), sono idrogenati a 20° e a 1,5-2 atm, fino all'assorbimento di 0,124 moli di H_2 (25 h). Per filtrazione e successiva eliminazione del solvente mediante distillazione a pressione ridotta, si ottiene un olio denso, difficilmente distillabile, che può essere identificato con il grezzo della *N*-(4-dimetil-*cis*-2-butenil)ftalimide (16); I.R. (velo liq.): 2980 (d), 2950 (d), 2860 (d), 2830 (d), 2780 (d), 1770 (m), 1710 (f), 1610 (d), 1460 (d), 1420 (d), 1390 (f), 1320 (m), 1170 (d), 1120 (d), 940 (m), 850 (d) e 705 (m) cm^{-1} .

L'addotto precedente (29,5 g) è bollito a ricadere per 5 h con 9,2 g di $N_2H_4 \cdot H_2O$ (98%), in 160 ml di EtOH. Dopo raffreddamento, si allontana per filtrazione il precipitato formatosi e si elimina completamente il solvente per distillazione a pressione ridotta. Rimane il grezzo della 4-dimetilamino-*cis*-2-butenilamina (16), che può essere direttamente utilizzato per la reazione successiva; I.R. (velo liq.): 3490 (m), 3300 (m), 3040 (m), 2980-2800 (f), 1480-1460 (m), 1385 (d), 1350 (d), 1290 (d), 1270 (d), 1180 (d), 1105 (m), 1060 (m), 890 (d) e 860 (m) cm^{-1} .

Il grezzo della idrazinolisi è dissolto in 30 ml di Et $_2O$ an. e quindi lentamente sgocciolato in una soluzione, mantenuta a -12° e sotto agitazione, di DCC (17,6 g) in Et $_2O$ (217 ml) e CS $_2$ (52 ml), anidri. Si lascia reagire a temperatura ambiente, continuando l'agitazione; si filtra e si elimina completamente il solvente per distillazione a pressione ridotta. Rimangono 11,0 g di addotto oleoso, identificabile (confr.: 5b) con l'isotiocianato grezzo di 4-dimetilamino-*cis*-2-butenile; I.R. (velo liq.): 2940 (m), 2860 (d), 2820 (d), 2780 (d), 2110 (f), 1440 (d), 1350 (d), 1340 (d), 1310 (d), 1250 (d), 1030 (m), 940 (d), 880 (m), 840 (m) e 740 (m) cm^{-1} .

L'olio, ottenuto come sopra, è dissolto in 87 ml di PhH an. e, quindi, lentamente sgocciolato in 315 ml di Et $_2O$ an., saturati con NH $_3$ secco e mantenuti in agitazione a 5°. Si prosegue la reazione a temperatura ambiente, in debole corrente di NH $_3$ e, alla fine, si concentra, la soluzione risultante.

Si raccolgono 12,5 g di *N*-(4-dimetilamino-*cis*-2-butenil)tiourea (confr.: 5b), come polvere bianco-rosata, fondente a 85-87°; I.R. (KBr): 3340-3100 (f), 3020 (d), 2980 (d), 2940 (d), 2820 (m), 2780 (m), 1670 (f), 1530 (f), 1470 (f), 1310 (m), 1260 (m), 1230 (m), 1180 (m), 1130 (m), 1040 (m), 1030 (m), 1010 (m), 860 (f), 780 (f) e 720 (f) cm^{-1} .

La polvere, preparata come sopra, è bollita a ricadere con 110 ml di HBr (48%) per 16 h. Si distilla, a pressione ridotta, la maggior parte del solvente; si riprende il residuo con il minor volume possibile di H_2O ; si alcalinizza con NaOH (10%); si satura con NaCl e si estrae la base con CH_2Cl_2 . Dalle fasi organiche, riunite ed essiccate su Na_2SO_4 , per evaporazione del solvente si ha la tiazolina, (XII), che è unificata per cristallizzazione da PhH-et. petrolio. Resa 24% circa, del teorico calcolato da (XXII).

Cristalli bianchi, da PhH-et. petrolio; p.f. 107-109° [lett. (5b): 98°].

	trov. %	: C 48,73; H 8,61; N 24,26
per $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$	calc.	: 48,55; 8,67; 24,27

N,N-Dimetil-2-(2-amino-2-tiazolin-5-iliden)etilamina (XIII) - La base è preparata dalla 4-dimetilamino-2-butenilamina (XXIII) ed in analogia con (XV), per reazione dell'isotiocianato grezzo intermedio con NH_3 in Et_2O an.

Dicloridrato: resa 63% del teorico; cristalli bianchi da EtOH-MeOH; p.f. 220° con decomposizione (5b).

N,N-Dimetil-2-(2-metilamino-2-tiazolin-5-iliden)etilamina (XIV) - La base è ottenuta in modo analogo a (XIII), per reazione dell'isotiocianato grezzo intermedio con MeNH_2 in PhH an.

Dimaleato: resa 60% circa del teorico; cristalli bianchi da EtOH, fondenti a 121-22° (5a).

N,N-Dimetil-2-(2-dimetilamino-2-tiazolin-5-iliden)etilamina (XV) - Ad una soluzione, mantenuta in agitazione a -12° , di 18,5 g di DCC in 75 ml di CS_2 e 165 ml di Et_2O anidri sono aggiunti, per lento sgocciolamento, 10,0 g di 4-dimetilamino-2-butenilamina (XXIII) dissolta in 38 ml di Et_2O an. Si continua l'agitazione a temperatura ambiente per 15 h; si filtra la tiourea separatasi e, dal filtrato, si elimina completamente il solvente per distillazione a pressione ridotta. Rimane l'isotiocianato grezzo di 4-dimetilamino-2-butenilamina (confr.: 5b), come residuo oleoso che può essere direttamente utilizzato per le successive reazioni; I.R. (velo liq.): 2940 (f), 2860 (m), 2780 (d), 2110 (f), 1520 (m), 1440 (m), 1335 (m), 1030 (m), 880 (m) e 830 (m) cm^{-1} .

L'olio, ottenuto come sopra e dissolto in 80 ml di PhH, è addizionato alla soluzione, mantenuta in agitazione a 5° , di 4,10 g di Me_2NH in 80 ml di PhH. Si prosegue la reazione a temperatura ambiente per 2 h; si filtra; si concentra il filtrato a consistenza oleosa e si bolle a ricadere il residuo, così ottenuto, con 130 ml di HCl (2N). La soluzione cloridrica, decolorata con carbone, è alcalinizzata con NaOH (10%), saturata con NaCl e, quindi, estratta con CH_2Cl_2 . Le fasi clorometilene, riunite ed essiccate su Na_2SO_4 , per evaporazione del solvente cedono la base oleosa grezza, che, ripresa con EtOH e trattata con soluzione etanolica di $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (27 g), è trasformata in diossalato e, come tale, purificata per cristallizzazione da EtOH-Et $_2\text{O}$.

Diossalato: resa 65% del teorico calcolato da (XXIII); cristalli bianchi da EtOH-Et $_2\text{O}$; p.f. 155-56° (dec.); anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$) C, H e N.

3-Formilpropionato etilico (XVII)

Il composto è preparato secondo (17) da (XVI), per riscaldamento di 2 h a 130-50°, in autoclave teflonata (100 g di estere e 1,0 g di AcONa, in 250 ml H₂O).

Nella distillazione finale si raccoglie la frazione bollente a 82-85°/10 mmHg; resa 50% del teorico.

3-Bromo-3-formilpropionato etilico (XVIII)

La sostanza è ottenuta secondo (18), da 10,0 g di (XVII), in 100 ml di Et₂O an., e 3,9 g di Br₂ (durata dell'addizione, a 0°: 3,5 h).

Alla fine si raccoglie la frazione che bolle a 101-103°/13 mmHg; resa 43% del teorico.

2-(2-Amino-5-tiazolil)acetato etilico (XIX)

Una soluzione di 5,20 g di (XVIII) e 1,4 g di tiourea, in 25 ml di EtOH, è bollita a ricadere per 3 h. Si distilla il solvente; si riprende il residuo cristallino con 30 ml di HCl dil.; si estrae, per due volte, con 5 ml di Et₂O; si alcalinizza la fase acquosa-cloridrica con Na₂CO₃ e si torna ad estrarre con Et₂O. Le fasi eteriche, riunite ed essiccate su Na₂SO₄, per evaporazione del solvente cedono la base grezza, che è purificata mediante cristallizzazione da CHCl₃-et. petrolio.

Cristalli bianchi da PhH-et. petrolio; p.f. 100-101°; resa 70% del teorico.

2-(2-Amino-5-tiazolil)etanolo (XX)

9,80 g dell'estere (XIX), dissolti in 60 ml di THF an., sono lentamente sgocciolati in una sospensione formata da 6,0 g di LiAlH₄ e 200 ml di THF an., mantenuta a 25-30° ed in agitazione. Si continua la reazione per un'ora; si decompone con EtOH; si filtra e si lava il precipitato con EtOH. Si elimina completamente il solvente dal filtrato e dai lavaggi alcolici, riuniti; si riprende il residuo semisolido (20) con EtOH cloridrico e si concentra a secchezza la soluzione risultante. Rimane, come polvere bianca, il cloridrato grezzo della base, che è purificato per cristallizzazione da EtOH-Et₂O.

Cloridrato: resa 75% del teorico; cristalli bianchi da EtOH-Et₂O, fondenti a 126-27°; anal. (C₅H₉ClN₂OS) C, H e N; spettro di massa: 144 (20, M⁺), 115 (6), 114 (8), 113 (100), 86 (44), 71 (11), 60 (11), 58 (6) e 45 (13) m/e.

Cloruro di 2-(2-amino-5-tiazolil)etile (XXI)

5,0 g del cloridrato precedente (XX), sospesi in 75 ml di CHCl₃ an., sono addizionati, velocemente e sotto vivace agitazione, con 12 ml di SOCl₂. Si bolle a ricadere per 10'; si filtra per setto di vetro e si concentra a secchezza il filtrato, per distillazione a pressione ridotta. Il residuo, formato dal cloridrato grezzo del cloruro, è lavato con PhH e cristallizzato da EtOH-Et₂O.

Cloridrato: resa 80% del teorico; cristalli bianchi da EtOH-Et₂O, fondenti a 135-36°; anal. (C₅H₈Cl₂N₂S) C, H e N; spettro di massa: 162 (13, M⁺), 114 (7), 113 (100), 86 (35), 71 (12), 60 (12), 58 (10), 57 (11) e 51 (6) m/e.

N-(4-Dimetilamino-2-butilil)ftalimide (XXII)

La miscela, formata da 16,2 g di propargilftalimide, 16,2 g di paraformaldeide, 0,20 g di CuCl e da 35 ml di diossano, è riscaldata a 60° e, dopo fluidificazione della massa, addizionata, lentamente e sotto agitazione, con 13,5 ml di Me₂NH (33%). Si continua la reazione per 1,5 h, sempre alla temperatura di 60°; si lascia raffreddare; si estrae con Et₂O; si lavano le fasi eteriche riunite con H₂O e si esauriscono con 300 ml H₂SO₄ (10%). Dagli estratti acquosi riuniti, per alcalinizzazione con Na₂CO₃ (20%) si ha il grezzo di (XXII), come precipitato bianco fioccoso, che è raccolto per filtrazione e cristallizzato da EtOH-H₂O.

Polvere cristallina, bianca (da EtOH-H₂O), fondente a 102-104° (5a, 21); resa 73% del teorico.

4-Dimetilamino-2-butililamina (XXIII)

43,0 g della ftalimide (XXII) sono bolliti a ricadere (1,5 h) con 12 g di N₂H₄ · H₂O, in 180 ml di EtOH; si elimina il solvente dal filtrato alcolico per distillazione a pressione ridotta; si esaurisce il residuo, parzialmente oleoso, con Et₂O e si ripete, su quanto rimane, il trattamento con nuova soluzione alcolica di idrazina. Gli estratti eterici, ottenuti dal primo e dal secondo trattamento, sono riuniti e frazionati per distillazione.

Olio denso, bollente a 65°/3 mmHg (5a); resa 63% del teorico.

1-Bromo-4-dimetilamino-2-butanone (XXV)

11,5 g di 4-dimetilaminobutanone (XXIV) sono dissolti in 20 ml di AcOH glac. e quindi addizionati a goccia a goccia, evitando di superare la temperatura di 10°, con 25 g di soluzione HBr-AcOH glac. (40%). Si aggiungono, in una sola volta, 16 g di Br₂ in 30 ml di AcOH; si riscalda su b.m. a 50-60° fino a scolorimento della soluzione (1 h); si elimina AcOH per distillazione a pressione ridotta e si lava il residuo semisolido con poco EtOH abs. Rimane, come polvere bianca, il bromidrato grezzo di (XXV), che è purificato per cristallizzazione da EtOH abs. Altre piccole quantità di sale grezzo sono ottenute per precipitazione dei lavaggi alcolici con Et₂O an.

Bromidrato: resa 65%; cristalli bianchi da EtOH an., fondenti a 103° (22).

B) FARMACOLOGIA

La sperimentazione farmacologica è stata eseguita secondo le metodiche già altrove più volte riportate; pertanto, richiamandosi ad esse, si annota qui brevemente quanto segue.

L'attività secretoria *in vitro* è stata saggiata su fondo dello stomaco isolato di cavia (1), in presenza o meno di H₂-antagonisti. L'acido prodotto è stato determinato per titolazione, a pH 7, dei campioni di soluzione mucosale, raccolti per intervalli di 15' e la relativa risposta espressa in µEq/cm².

Le proprietà secretorie *in vivo* sono state esaminate su 4 gatti non anestetizzati, portatori di fistola gastrica cronica (3b). Le sostanze in istudio sono state somministrate per infusione endovenosa continua, a dosi crescenti

(raddoppiando le quantità ogni 30', dalla dose soglia a quella sovrammassimale), da sole od in presenza di farmaci H_2 -antagonisti. Il succo gastrico, raccolto e misurato per intervalli di 10', è stato titolato a pH 7 e la relativa risposta espressa in mEq di acidità totale.

Le caratteristiche H_1 sono state saggiate *in vitro*, impiegando segmenti di ileo terminale di cavia (1). I risultati, ottenuti dalle somministrazioni cumulative delle sostanze in istudio e riferiti alla risposta massimale dell'istamina, arbitrariamente posta uguale a 100, sono stati riportati come medie di 10-20 esperimenti.

Le proprietà pressorie sono state studiate sul ratto anestetizzato, incannulando, secondo le tecniche tradizionali, la vena giugulare, per la somministrazione delle sostanze in esame, e l'arteria carotide, per le misure di pressione arteriosa. Questa è stata rilevata attraverso il trasduttore Statham P23 ID, collegato ad un preamplificatore per pressioni endocavitarie (APC: Battaglia Rangoni, Bologna). Gli effetti cronotropo ed inotropo sono stati osservati su atri isolati di cavia, preparati secondo la metodica corrente. L'ampiezza e la frequenza delle pulsazioni sono state registrate per mezzo di un trasduttore isometrico, collegato con un dinamometro (Basile, Milano), e, rispettivamente, mediante un cronometro, sotto la tensione provocata da 0,5 g applicati all'organo. Le sostanze sono state aggiunte alla soluzione nutritiva, dopo aver lasciato riposare il preparato per un'ora.

I composti, infine, sono stati saggiati sulla colecisti di cavia *in situ* secondo la metodica di Ljungberg (23). Le risposte motorie, conseguenti alla presenza di recettori H_1 , contratturanti, e di recettori H_2 , rilassanti (24), sono state rilevate dopo somministrazione per via endovenosa *shot* dei composti in istudio, da soli od in presenza di antagonisti H_1 e/o H_2 .

I risultati farmacologici, ottenuti come sopra, sono stati elaborati statisticamente secondo quanto è stato precedentemente riportato (1). In particolare: i pA_2 ed i relativi errori sono stati valutati secondo la formula ridotta (25, 26), sempre che il coefficiente di regressione di $\log(r-1)$ su $\log b$ non fosse significativamente diverso dall'unità (r = rapporto concentrazioni equiattive dell'agonista in presenza ed in assenza dell'antagonista; b = concentrazione dell'antagonista); i pD_2 ed i relativi errori sono stati calcolati dalla regressione semilogaritmica di y (risposte %) su x (log dose), ponendo $s_{\bar{x}} = 0$; gli errori delle medie ponderate sono stati stimati secondo la formula $[\sum w_s (x_s - \bar{x})^2 / (n-1) \sum w_s]^{1/2}$, dove: \bar{x} = media ponderata e w_s = fattore di ponderazione (25); i limiti fiduciali sono stati ottenuti per il livello 95%.

Risultati e conclusioni

Gli aspetti chimici, riguardanti principalmente la preparazione delle basi tiazoliche (IV - XV), sono stati esaminati e discussi più sopra; quindi mentre per essi si rimanda a quanto già detto, si sottolinea qui soltanto l'interesse applicativo del metodo (A), alternativo e complementare con le vie finora seguite nella sintesi delle 2-(2-amino-5-tiazolil)etilamine, sostituite o meno sull'azoto della catena laterale (confr.: Schema 1).

Sul piano farmacologico le sostanze (IV - XV) hanno risposto all'indagine in modo vario e complesso, prospettando un quadro delle loro attività non facilmente interpretabile su base puramente istaminergica. Un profilo comparativo dei risultati ottenuti è mostrato dalla Tabella I,

Risultati farmacologici: Cr. = effetto cronotropo; In. = effetto inotropo; N = inattivo fino a dosi 5 volte superiori alla massimale dell'agonista di confronto; Pr. = risposta pressoria ipo- e/o iper- tensiva, la secondaria in corsivo; Rd. = potenza riferita al dimaprit (=100); Ri. = potenza riferita all'istamina (=100); S = pronta tachifilassi (spike); Ø = non saggiato. I limiti fiduciali sono stati calcolati per $P = 95\%$. Le potenze dei composti (IV - XIII) sono state approssimativamente valutate dal confronto dosi-soglia.

Composto	Secrezione		Ileo	Colecisti		Atri cavia			Pressione arteriosa	
	Ri. (a)	Rd. (b)	Ri.	Ri. (c)	Rd. (d)	Cr.	In.	Ri. (e)	Pr.	Ri.
<i>Istamina</i>	100 (f)	400 (g)	100 (h)	100 (i)	50 (j)	+	+	100	<i>iper</i> - ipo	100
<i>2-Aminoistamina</i> (I)	30 (k)	50 (g)	1,4 (l)	N (i)	15 (j)	+	+	30	Ø	Ø
<i>Dimaprit</i> (III)	31 (m)	100	N	N	100	+	+	10	<i>ipo</i> - iper	Ø
(IV)	N	200	3,5 (n)	N	1000	+	+	0,3	<i>iper</i> - ipo	30
(V)	100 (o)	500	3,0 (p, t)	N	1000 (t)	+	+	1,0	<i>iper</i> - ipo	80
(VI)	50 (q)	500	S	N	1000	+	+	100	<i>iper</i> - ipo	3,0
(VII)	N	N	7,0 (r)	5,0 (t)	N	—	—	Ø	<i>iper</i> - ipo	8,0
(VIII)	N	N	N (s)	N	N	—	—	Ø	<i>iper</i>	Ø
(IX)	N	N	< 1,0 (u)	< 1,0	N	+	+	1,0	<i>iper</i> - ipo	< 1,0
(X)	N	N	< 0,1 (t)	N	1,0	+	+	< 0,1	<i>iper</i> - ipo	2,0
(XI)	N	N	< 1,0 (v)	5,0 (t)	N	—	—	Ø	Ø	Ø
(XII)	N	150	N	N	25	+	+	0,3	<i>iper</i> - ipo	Ø
(XIII)	N	N	0,1 (t)	N	5,0	+	+	100	<i>iper</i> - ipo	< 1,0

a) *In vitro*, fondo stomaco isolato cavia. b) *In vivo*, secrezione gastrica gatto. c) Effetto contratturante. d) Effetto rilassante. e) Dal confronto degli effetti inotropi. f) $pD_2 = 5,69 \pm 0,09$ ($n = 13$). g) Con infusione endovenosa di mepiramina ($2 \text{ mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$). h) $pD_2 = 7,33 \pm 0,12$ ($n = 13$). i) Con infusione endovenosa di cimetidina ($10 \text{ mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$). j) Con infusione endovenosa di mepiramina ($5 \text{ mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$). k) $pD_2 = 5,17 \pm 0,16$ ($n = 14$). l) $pD_2 = 5,47 \pm 0,08$ ($n = 5$). m) $pD_2 = 5,18 \pm 0,13$ ($n = 12$). n) $pD_2 = 6,77 \pm 0,11$ ($n = 19$). o) $pD_2 = 6,02 \pm 0,11$ ($n = 5$). p) $pD_2 = 7,39 \pm 0,23$ ($n = 17$). q) $pD_2 = 5,81 \pm 0,13$ ($n = 6$). r) $pD_2 = 3,84 \pm 0,82$ ($n = 5$). s) H_1 -Antagonista competitivo, $pA_2 = 5,24 \pm 0,60$ ($n = 6$). t) Tachifilassi. u) $pD_2 = 5,08 \pm 0,14$ ($n = 16$). v) $pD_2 = 5,24 \pm 0,11$ ($n = 14$).

nella quale sono poste a confronto le potenze relative, approssimativamente calcolate alle dosi-soglia, e dove il composto (XIII) esemplifica il comportamento dei tre analoghi tiazolinilidenici (XIII - XV), in quanto praticamente sovrapponibili nelle loro risposte biologiche. L'esame più dettagliato delle varie risultanze sperimentali permette, tuttavia, alcune considerazioni.

È innanzi tutto evidente che la sostituzione, nella 2-aminoistamina (I) o nella *N,N*-dimetil-2-(4-imidazoli)etilamina [*dimetilstamina* (28)], del gruppo 4-imidazolilico con quello 5-tiazolilico [confr.: (IV) oppure (IX)] provoca la perdita della specificità molecolare verso i recettori H_1 e la comparsa di un'attività contratturante spesso notevole, accompagnata o no da tachifilassi (confr.: Tabella I) e che, come è il caso del composto (V) saggiato sull'ileo di cavia, non è antagonizzata competitivamente né dalla mepiramina né dall'atropina [le pendenze delle rette di regressione di $\log(r-1)$ su $\log b$, sono risultate significativamente diverse dall'unità]. Analoghe caratteristiche sono presenti sebbene in misura minore, nelle basi tiazolinilideniche (XIII - XV) e 4-tiazolilica (X), ma non nella 2-tiazolina (XII), che è, per questo aspetto, inattiva. Il fatto, che il composto (X), come anche (IX), abbia un'attività contratturante non H_1 -specifica, merita una certa attenzione nell'ambito delle ipotesi già accennate all'inizio della presente Nota e riguardanti i rapporti fra struttura e proprietà istaminergiche; soprattutto se si considera che la 2-(2-imidazoli)etilamina è descritta in letteratura come agonista H_1 -selettivo (29).

La *N*-metilazione modifica l'attività contratturante di (IV) con effetti che, almeno per quanto si è potuto accertare, non sono trasferibili in un'adeguata relazione strutturale. Genericamente, sull'ileo di cavia, la *N*-metilazione in catena laterale aumenta la potenza della risposta [confr.: (V)] e i fenomeni tachifilattici [confr.: (VI)], mentre la metilazione dell' NH_2 in 2 sembra deprimere l'efficacia e la tachifilassi [confr.: (VII)]. Di notevole interesse, in questo ambito, è l'antagonismo competitivo di tipo H_1 [coefficiente regressione = 0,99 (0,63-1,35), non significativamente diverso dall'unità], osservato per (VIII), composto che ha entrambi i gruppi aminici completamente metilati e che, come si è potuto osservare in saggi preliminari, è peraltro capace d'inibire non competitivamente gli effetti dell'acetilcolina, ma non quelli dell'enteramina o del $BaCl_2$.

Passando ora ad esaminare le risposte ottenute dalla secrezione gastrica, i dati riportati nella Tabella I mostrano che le 2-(2-amino-5-tiazoli)etilamine (IV - V), cui si può anche aggiungere il derivato tiazolinico (XII), sono dotate di proprietà stimolanti *in vivo*, proprietà che, per quanto diverse possano essere, non trovano adeguato riscontro nell'andamento delle risposte ottenute *in vitro*. In ogni caso, il gruppo NH_2 , la catena aminoetilica ed il nucleo tiazolico (o quello 2-tiazolinico),

sostituito rispettivamente in 2 ed in 5, sembrano essere parti strutturali essenziali per l'attività in esame. Di fatto: sono inattive *in vitro* ed *in vivo* le sostanze prive dell' NH_2 sulla posizione 2 dell'anello tiazolico [confr.: (IX)] e quelle in cui l'aminogruppo è metilato [confr.: (VII), (VIII)] oppure, se libero, esso è inserito su una struttura tiazolinilidenica [confr.: (XIII)]; come pure inattivo è il composto (X), dove, a differenza dell'analogo (VI), la catena dimetilaminoetilica è presente in posizione 4. Rilevante, in questo contesto, è anche il comportamento, già ricordato sopra, della base tiazolinica (XII), inattiva *in vitro*, ma più potente del dimaprit *in vivo*; la mancata aromatizzazione dell'anello sembrerebbe qui controbilanciare l'effetto di potenziamento indotto dalla *N*-metilazione in catena laterale (confr.: appresso), per conferire a (XII) caratteristiche simili a quelle espresse dalla corrispondente base tiazolica (IV). D'altro canto, nessuno dei composti, ora descritti come inattivi nello stimolare la secrezione gastrica, è apparso in qualche modo capace di inibire gli effetti eccito-secretivi indotti dall'istamina.

A differenza di quanto accade per l' NH_2 in 2, nel qual caso provoca la scomparsa dell'attività [confr.: (VII), (VIII)], la metilazione progressiva dell'amino-gruppo della catena laterale esalta in misura notevole, almeno *in vivo*, la potenza stimolante gastrica della aminotiazoliletilamina, tanto che le basi (V) e (VI) sono più potenti del dimaprit e della stessa istamina associata con mepiramina. Le modulazioni qui rilevabili hanno, così, un andamento sostanzialmente simile a quello delle aminoalchilosi-tiuree congeneri del dimaprit (3b, 30), ma opposto a quello delle corrispondenti imidazoliletilamine (31).

Gli effetti eccito-secretivi delle basi tiazoliche in istudio non sono antagonizzati in modo competitivo dalla cimetidina. I saggi *in vitro* con il composto (VI) hanno, in particolare, mostrato che la curva cumulativa, effetto contro dose, si sposta parallelamente a se stessa al variare della quantità d'antagonista aggiunto e che tali spostamenti non sono proporzionali con le concentrazioni di quest'ultimo. Effetti inibitori, non competitivi sono stati pure osservati utilizzando l'atropina come antagonista.

Quanto sopra riferito, in merito all'attività eccito-secretiva dei composti tiazolici, trova sostanziale riscontro nel loro comportamento con gli altri reattivi biologici impiegati e, soprattutto, nell'effetto rilassante indotto sulla muscolatura liscia colecistica, dove le sostanze più potenti sono anche le più attive nello stimolare la secrezione [confr.: (V), (VI)] e le potenze osservate sono, in alcuni casi, dieci volte maggiori di quella del dimaprit (venti volte quella dell'istamina). In questo contesto, infine, non sembra privo di interesse segnalare il comportamento della base tiazolinica (XII) sugli atri, non soltanto perché qui si ripropone l'analogia con il derivato tiazolilico (IV), ma anche perché essa, per quanto poco potente, nella fattispecie è apparsa dotata di notevole efficacia.

Per concludere: nell'introdurre l'argomento della presente Nota si è prospettato che l' NH_2 *iuxta*-nucleare partecipi in qualche misura, come componente di un sistema amidinico, al processo di trasferimento protonico, ritenuto fondamentale per la formazione dello stimolo a livello del recettore H_2 (32,2). In prospettiva altri nuclei eterociclici, diversi da quello imidazolico ed opportunamente sostituiti, potrebbero prendere il posto di quest'ultimo nella struttura eccito-secretiva dell'istamina; primo fra tutti il 2-amino-5-tiazolilico, cui è possibile attribuire una formale analogia con il radicale isotiureico presente nel dimaprit e nel suo conformatore (III b), in particolare.

I risultati riassunti più sopra, ottenuti seguendo l'ultimo indirizzo di ricerca, e le relative considerazioni svolte sembrano, nel loro complesso, chiaramente indicare che la serie delle 2-(4-imidazolil)etilamine e il gruppo dei corrispondenti derivati tiazolici, qui preso in esame, appartengono a famiglie farmacologicamente distinte; infatti, a parte i fenomeni di tachifilassi osservati, che rendono più difficile l'acquisizione e l'interpretazione del dato sperimentale, diverso è il loro comportamento con gli antagonisti specifici e diversi sono anche gli effetti biologici indotti dalle sostituzioni in molecola. Altrettanto vale nel confronto delle basi tiazoliche con il dimaprit e i suoi congeneri, sebbene qui, come è il caso della *N*-metilazione, le modulazioni provocate dai sostituenti possano, in parte, sovrapporsi. In ogni caso, il farmacoforo 2-aminotiazolico non è equivalente a quello 2-aminomidazolico o a quello isotiureico.

D'altro canto, il differente comportamento eccito-secretivo gastrico dei composti tiazolici e 2-tiazolinici, rispetto al dimaprit, avvalorà l'ipotesi che la flessibilità molecolare sia un requisito fondamentale per l'attività di quest'ultimo. Conseguentemente, le caratteristiche biologiche della 2-aminoistamina, in quanto diverse da quelle della 2-metilistamina, sarebbero da attribuirsi all'esistenza, nel recettore H_2 , di un'area idrofila capace di accogliere l' NH_2 *iuxta*-nucleare, piuttosto che ad una diretta partecipazione di quest'ultimo all'attivazione amidinica.

Lavoro eseguito con il contributo del Consiglio Nazionale delle Ricerche (Roma), che qui si ringrazia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) VITALI T., IMPICCIATORE M., PLAZZI P.V., BORDI F., VITTO M., *Il Farmaco, Ed. Sc.*, **39**, 70; 1984.
- 2) DURANT G.J., EMMETT J.G., GANELLIN C.R., ROE A.M., SLATTER R.A., *J. Med. Chem.*, **19**, 923; 1976. HEPP M., DZIURON P., SCHUNACK W., *Arch. Pharm.*, **312**, 637; 1979.
- 3) a) PARSONS M.E., OWEN D.A., GANELLIN C.R., DURANT G.J., *Agents and Actions*, **7**, 31; 1977. VITALI T., BERTACCINI G., CORUZZI G., *Pharmacol. Res. Communications*, **10**, 747; 1978.
b) IMPICCIATORE M., PLAZZI P.V., CHIAVARINI M., RAZZETTI R., *Il Farmaco, Ed. Sc.*, **35**, 418; 1980.

- 4) PLAZZI P.V., BORDI F., IMPICCIATORE M., *Il Farmaco*, Ed. Sc., **50**, 218; 1985.
- 5) a) FERRAND G., MAFFRAND J.P., ELOY F., FERRAND J.C., *Eur. J. Med. Chem.*, **10**, 549; 1975.
b) FERRAND G., ELOY F., *ibidem*, **11**, 49; 1976.
- 6) LAND A.H., ZIEGLER C., SPRAGUE J.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 125; 1947.
- 7) HUEBNER C., *Chem. Abstr.*, **63**, 18094a; 1965. BHARGAVA P.N., SHARMA S.C., *ibidem*, **64**, 5063h; 1966. AMANN A., KOENIG H., THIEMME P., *ibidem*, **78**, 4237r; 1973.
- 8) VITALI T., FERRARI C., BERTACCINI G., IMPICCIATORE M., *Il Farmaco*, Ed. Sc., **34**, 403; 1979.
- 9) DURANT G.J., EMMETT J.C., GANELLIN C.R., Ger. Offen. 2211454; 1972. *Chem. Abstr.*, **77**, 164704; 1972.
- 10) BUEHLER C.A., SMITH H.A., KRYGER A.C., WELLS R.L., THAMES S.F., *J. Med. Chem.*, **6**, 230; 1963. KARTINOS N.J., U.S. 3116327; 1963. *Chem. Abstr.*, **60**, 9158; 1964.
- 11) WISLICENUS W., BOEKLEN E., REUTHE F., *Ann.*, **363**, 347; 1908.
- 12) NEUMEYER J.L., MOYER U.V., RICHMAN J.A., ROSENBERG F.J., TEIGER D.G., *J. Med. Chem.*, **10**, 615; 1967.
- 13) MANNICH C., *Arch. Pharm.*, **255**, 261; 1917. JOHNSON W.S., ZINKEL D., *Org. Syntheses*, **37**, 18; 1957.
- 14) DJERASSI C., MIZZONI R.H., SCHOLZ C.R., *J. Org. Chem.*, **15**, 700; 1956.
- 15) LINDLAR H., *Helv. Chim. Acta*, **35**, 446; 1952. FIESER L.F., FIESER M., in: "Reagents for Organic Chemistry", J. Wiley & Sons, New York, N.Y., 1967, p. 566.
- 16) Confr. per l'omologo dietilaminico: SINGH T., STEIN R.G., BIEL J.H., *J. Med. Chem.*, **12**, 368; 1969.
- 17) PEAK D.A., ROBINSON R., WALKER R.J., *J. Chem. Soc.*, **1936**, 752.
- 18) AEERLI M., ERLEMMAYER H., *Helv. Chim. Acta*, **33**, 503; 1950.
- 19) MORY R., SCHENKEL H., *Helv. Chim. Acta*, **33**, 405; 1950.
- 20) EBEL F., Ger. 801766; 1951. *Chem. Abstr.*, **45**, 5191; 1951.
- 21) MORNET R., GOUIN L., *Bull. Soc. Chim.*, **1974**, 206.
- 22) MANNICH C., GOLLASCH Th., *Ber.*, **61**, 263; 1928.
- 23) LJUNBERG S., *Svenk. Farm. Tidskr.*, **68**, 351; 1964.
- 24) IMPICCIATORE M., *Brit. J. Pharmacol.*, **64**, 219; 1978.
- 25) MIESCH F., TURLOT J., EHRADE J., SCHARTZ J., *J. Pharmacol. (Paris)*, **8**, 27; 1977.
- 26) TALLARIDA R.J., COWAN A., ADLER M.W., *Life Sci.*, **25**, 637; 1979.
- 27) TOPPING J., in: "Errors of observation and their treatment", Chapman & Hall, London, 1955, p. 89.
- 28) VITALI T., BERTACCINI G., *J. Pharm. Pharmacol.*, **16**, 441; 1964.
- 29) LEE H.M., JONES R.G., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **95**, 71; 1949. GROSSMAN M.I., ROBERTSON C., ROSIERE C.E., *ibidem*, **104**, 277; 1952.
- 30) IMPICCIATORE M., MORINI G., BORDI F., BERTACCINI G., *Ital. J. Gastroenterol.*, **10**, 10; 1978.
- 31) CODE C.F., MASLINKI S.M., MOSSINI F., NAVERT H., *J. Physiol.*, **217**, 557; 1971. BERTACCINI G., IMPICCIATORE M., MOSSINI F., *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.*, **269**, 418; 1971.
- 32) BLACK J.W., DUNCAN W.A.M., DURANT G.J., GANELLIN C.R., PARSONS M.E., *Nature*, **236**, 385; 1972. DURANT G.J., EMMETT J.C., GANELLIN C.R., in: "International Symposium on Histamine H₂-Receptor Antagonist", C.J. Wood & M.A. Simkin, Eds., Smith Kline & French Lbs Ltd., Welwyn Garden City, England, 1973, p. 13.